

# Hypomagnesemi som riskfaktor för kalvningsförlamning hos mjölkkor

*Johan Hallberg*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:02

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Hypomagnesemi som riskfaktor för kalvningsförlamning hos mjölkkor

Hypomagnesemia as a Risk Factor for Periparturient Paresis in Dairy Cattle

*Johan Hallberg*

**Handledare:**

Anna Werner Omazic & Cecilia Kronqvist, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Calle Eklund, Wikimedia Commons

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:02  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** hypokalcemi, magnesium, mjölkko, pares, PTH

**Key words:** hypocalcemia, magnesium, dairy cow, milk fever, PTH





## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>Sammanfattning.....</b>	<b>1</b>
<b>Summary .....</b>	<b>2</b>
<b>Inledning .....</b>	<b>3</b>
<b>Material och metoder.....</b>	<b>4</b>
<b>Litteraturöversikt .....</b>	<b>4</b>
<b>Kalciummetabolism hos nötkreatur.....</b>	<b>4</b>
<b>Kalvningsförlamning.....</b>	<b>5</b>
Etiologi.....	5
Profylax.....	5
Lågkalciumdiet under sinperioden .....	5
Kaliumintagets betydelse .....	6
Riskfaktorer för klinisk hypokalcemi .....	6
<b>Magnesium.....</b>	<b>7</b>
Fysiologisk funktion .....	7
Mineralinnehåll i foder.....	7
Absorption och exkretion .....	7
<b>Magnesiums skyddande effekt mot kalvningsförlamning .....</b>	<b>9</b>
Magnesiums betydelse för kalciummetabolismen.....	10
Hämmad utsöndring av PTH.....	10
Minskad vävnadskänslighet för PTH .....	11
<b>Diskussion .....</b>	<b>12</b>
<b>Magnesiumbalansens effekt på kalciummetabolismen .....</b>	<b>12</b>
<b>Relativ betydelse av hypomagnesemi .....</b>	<b>13</b>
<b>Magnesiumupptag.....</b>	<b>13</b>
<b>Slutsatser.....</b>	<b>14</b>
<b>Referenser .....</b>	<b>15</b>

## **SAMMANFATTNING**

I sen dräktighet och vid laktationens inledning avger mjölkkor stora mängder kalcium till fostret och mjölkproduktionen. Kons förmåga att upprätthålla kalciumbalansen sker med hjälp av mobilisering av kalcium från skelettet samt upptag av kalcium från tarmen, mekanismer som regleras hormonellt, huvudsakligen av parathormon (PTH) och 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol). Om kons regleringsmekanismer inte lyckas återställa kalciumkoncentrationen i plasma drabbas djuret av klinisk hypokalcemi som kan orsaka kalvningsförlamning. Flera olika strategier har etablerats för att förebygga denna utveckling. En väletablerad metod är lågkalciumdieten som syftar till att stimulera djurets metabolism för att öka aktiveringen av de endogena regleringsmekanismerna vilket resulterar i en bättre förmåga hos djuret att återställa kalciumförlusterna. En annan metod är modifiering av dietary cation anion difference (DCAD) vars syfte är öka effekten av PTH på dess målvävnader.

Syftet med denna litteraturöversikt var att undersöka huruvida låga magnesiumnivåer hos mjölkkor ökar risken att de drabbas av kalvningsförlamning. Brist på magnesium har visats reducera utsöndringen av PTH till blodet samt minska hormonets förmåga att stimulera sina receptorer i skelett och njurar. Båda dessa faktorer reducerar aktiveringen av vitamin D till calcitriol vilket minskar kalciumabsorptionen i tarmen och ytterligare hämmar förmågan till benresorption. Resultatet av dessa förändringar i regleringsmekanismerna hos hypomagnesemiska kor är att förmågan att kompensera kalciumförluster vid kalvning är kraftigt nedsatt. Detta stöds också av ett flertal analyser där minskade nivåer av magnesium i utfodringen visar starkt samband med incidensen av kalvningsförlamning. Plasmanivåerna av magnesium är framförallt beroende av ett kontinuerligt upptag från fodret. Mobilisering från kroppens reserver har inte en tillräcklig förmåga att motverka en snabbt uppstående hypomagnesemi.

Slutsatsen är att ett tillräckligt magnesiumintag är av yttersta betydelse för att undvika klinisk hypokalcemi. Rekommendationerna för magnesiumutfodring till sinkor är eventuellt för låga och skulle sannolikt kunna höjas då biverkningar av excessivt intag är relativt lindriga.

## SUMMARY

During the late stages of gestation and at the onset of lactation dairy cows convey large amounts of calcium to the fetus and the production of milk. The ability of the cow to restore calcium levels in plasma is dependent on mobilisation of calcium from the skeleton and uptake of calcium from the small intestine, mechanisms which are regulated by hormones, chiefly by parathyroid hormone (PTH) and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol). If the regulating mechanisms are unable to counteract the drop in plasma levels of calcium the animal becomes hypocalcemic which may result in periparturient paresis. Several different strategies have been established to prevent this condition. The low calcium diet aims to stimulate the metabolism of the animal in order to increase activation of the endogenous regulating mechanisms which results in a better ability to counteract the losses of calcium. Another method is modification of dietary cation anion difference (DCAD) in order to increase the effect of PTH on its target tissues.

The aim of this thesis is to investigate whether low magnesium levels in dairy cattle increases the risk of periparturient paresis. Many studies have shown that magnesium balance is an important factor in development of periparturient paresis. Magnesium deficiency reduces secretion of PTH from the parathyroid glands as well as decreases the ability of the hormone to stimulate its receptors in the skeleton and kidneys. Both of these mechanisms reduces the synthesis of calcitriol which decreases absorption of calcium in the small intestine and further reduces mobilisation of calcium from bone tissue. The result of these changes in the regulating systems is that the ability of the cow to counterbalance periparturient losses of calcium is greatly hampered. These results are being supported by several studies where decreased levels of magnesium in the diet have been shown to have a strong impact on the incidence of periparturient paresis. Plasma levels of magnesium are primarily dependent upon a continuous uptake of magnesium from the diet. Mobilisation of body stores is not rapid enough to counter a sudden hypomagnesemia.

The conclusion is that an adequate magnesium intake is of critical importance in order to avoid clinical hypocalcemia. The recommended magnesium intake for dry cows may be too low and could be increased since side effects of excessive magnesium intake are relatively mild.

## INLEDNING

Veckorna kring kalvning ställer höga krav på mjölkkons kalciummetabolism då hon förväntas gå från högräktig till höglakterande under en kort tid. Stora mängder kalcium upptas av fostret och utsöndras till mjölken vilket leder till att blodkalciumnivåerna sjunker och hypokalcemi uppstår. Kalcium absorberas från foder i tarmen men när detta inte räcker kan kalcium mobiliseras från skelettet (Sjaastad et al., 2003). När kons regleringssystem för att upprätthålla kalciumbalansen överbelastas uppstår en klinisk hypokalcemi. Tillståndet inträffar idag vid cirka 3 % av kalvningar hos svenska mjölkkor och är därmed den näst vanligaste behandlingsorsaken (Svensk Mjolk, 2012), tillika en ekonomisk förlust för lantbrukaren och en källa till lidande för djuren. Resultatet av den kliniska hypokalcemin är att nerv- och muskelfunktionen i djurets kropp försämras vilket kan leda till en partiell förflamning där kon lägger sig ned och sedan inte förmår resa sig. I denna situation uppstår lätt muskulära skador då kons vikt orsakar en tryckinducerad ischemi i vävnaden. Återhämtning försvåras ytterligare av reducerat foderintag.

Historiskt har många metoder använts för att häva detta tillstånd, från åderlåtning till skrubbande av djurets ben med cayennepeppar och alkohol (Horst et al., 1997). Den principiella behandlingen är idag intravenös tillförsel av ett kalciumpreparat, ofta kombinerat med magnesium (Goff, 2007). Utan behandling är letaliteten mellan 60 och 70 % (Horst et al., 1997). En av många strategier för att förebygga tillståndet är att utfodra kon med reducerade mängder kalcium under sinperioden, vilket stimulerar kalciummetabolismen och förbereder kon för den kommande laktationen (Horst et al., 1997). Andra metoder inkluderar modifiering av dietary anion cation difference (DCAD) och orala kalciumtillskott runt kalvning (Thilsing-Hansen et al., 2002) Trots många års studier kvarstår kalvningsförflamning som ett stort problem i hållningen av mjölkkor. Flera profylaktiska metoder har bevisat effekt men många riskfaktorer och naturliga variationer i förutsättningar vad gäller foder och djur innebär att ingen metod har garanterad effekt i alla situationer.

God magnesiumbalans har visats vara en förutsättning för att kalciummetabolismen skall fungera optimalt (Rude, 1998). Syftet med denna litteraturöversikt är att sammanställa studier om magnesiumhomeostas och om hur hypomagnesemi påverkar risken att mjölkkor drabbas av kalvningsförflamning. För att sätta detta i relation till övriga riskfaktorer görs också en översiktlig genomgång av riskfaktorer och vanliga profylaktiska metoder. Ett tillräckligt upptag av magnesium kan tillsammans med andra strategier vara en god profylaktisk metod för att minska incidensen av klinisk hypokalcemi.

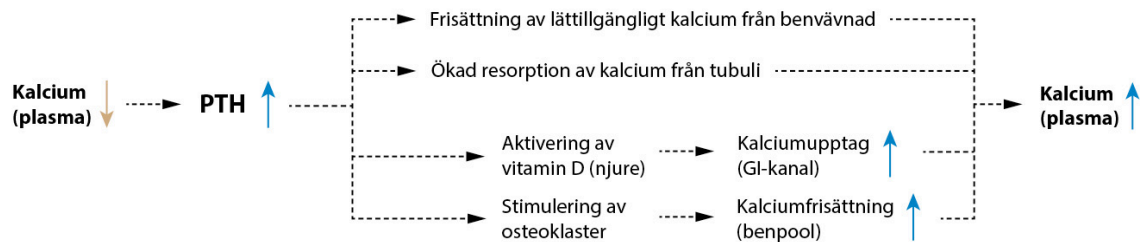
## MATERIAL OCH METODER

Referenserna till litteraturoversikten har sökts upp med hjälp av ett flertal databaser på SLU-biblioteket, Uppsala: PubMed, Primo, Google Scholar, Web of Science och Science Direct. Ett antal av artiklarna har kopierats från originaltidsskrifter tillgängliga i SLU-bibliotekets arkiv i Uppsala. Sökord som användes var kombinationer av: "milk fever", "periparturient paresis", "hypocalcemia", "hypomagnesemia", "magnesium", "deficiency", "magnesium metabolism", "PTH", "dairy cow", "cattle".

## LITTERATURÖVERSIKT

### Kalciummetabolism hos nötkreatur

Kalcium är viktigt för många olika processer i däggdjurets kropp, exempelvis synapstransmission och kontraktion av muskulatur. Nivåerna av kalcium regleras genom ett komplext system av hormoner och negativ feedback (Sjaastad et al., 2003). Den normala kalciumkoncentrationen i blodet hos nötkreatur är 2,0-2,5 mmol/l (DeGaris & Lean, 2008). I skelettet finns 99 % av kroppens kalcium inlagrat och fungerar som en buffert för plasmakoncentrationen genom att kalcium frisätts till plasman om kalciumnivåerna sjunker.



Figur 1. Mekanismer för reglering av kalciumkoncentration i plasma. Bearbetad information från Sjaastad et al. (2003).

Upptag av kalcium sker i tunntarmen under påverkan av den aktiverade formen av vitamin D, hormonet calcitriol, vars prekursorer bildas i huden men också tas upp från fodret. Under perioder när djurets upptag av kalcium måste effektiviseras på grund av kalciumfattigt foder eller laktation upprätthålls plasmakoncentrationen genom ökad aktivering av vitamin D till calcitriol samt frisättning av kalcium från skelettet under påverkan av parathormon (PTH). Calcitriol har också en synergistisk verkan med PTH på aktiveringen av osteoklaster samt resorptionen av kalcium i tubuli. PTH frisätts till blodet som respons på minskade plasmanivåer av kalcium. Även plasmakoncentrationen av magnesium påverkar frisättningen av PTH. På kort sikt ökar PTH resorptionen av lättillgängligt kalcium från benvävnad samt ökar resorptionen av kalcium och magnesium från urinen. På lång sikt stimulerar PTH en ökad osteoklastaktivitet i benvävnad och inducerar en ökad syntes av calcitriol vilket ökar upptaget i tunntarmen. Dessa system samverkar för att hålla kalcium i plasman på en balanserad nivå (Figur 1). Återställning av plasmakoncentrationen är en snabb process som handlar om timmar, men att återställa en urlakad kalciumpool i skelettet tar längre tid, ofta veckor eller månader (Sjaastad et al., 2003).

Peterson et al. (2005) visade att en stegring av PTH sker vid kalvning hos friska djur. Horst et al. (1978) kom fram till samma resultat men visade också att plasmanivåerna av PTH och calcitriol vid kalvning var högre hos kor med klinisk hypokalcemi än hos djur utan symtom. Horsts resultat baseras på fyra kliniskt hypokalcemiska kor som fem veckor innan kalvning stått på en foderstat med >85 gram kalcium per dag.

## **Kalvningsförlamning**

Under 2011-2012 inträffade 2,7 kalvningsförlamningar per 100 laktationer hos mjölkkor som omfattades av Kokontrollen. Svensk jerseyboskap drabbas enligt statistiken i högre utsträckning (5,9 fall per 100 laktationer) än svensk röd boskap och svensk låglandsboskap (Svensk Mjölk, 2012). Den globala frekvensen av kalvningsförlamning ligger mellan 0 och 10 % i olika regioner (DeGaris & Lean, 2008).

## ***Etiologi***

Hypokalcemi är ett metaboliskt tillstånd som uppstår när plasmanivåerna av kalcium sjunker så lågt att kroppens basalbehov av kalcium inte längre täcks. Kalvningsförlamning är per definition en hypokalcemi orsakad av de metaboliska förändringar som sker i kon under sen dräktighet och tidig laktation (Sjaastad et al., 2003). Hos kor uppträder klinisk hypokalcemi generellt vid plasmakalciumkoncentrationer lägre än 1,4 mmol/l och subklinisk hypokalcemi vid 1,4-2,0 mmol/l (DeGaris & Lean, 2008). En stor del av korna blir i någon mån hypokalcemiska under perioden kring kalvning men många klarar av att återställa balansen genom naturlig reglering utan att utveckla klinisk hypokalcemi (Sjaastad et al., 2003). De symtom som uppträder vid klinisk hypokalcemi är inappetens, koordinationsproblem, kramper, upphörande av urinering och defekering och att djuret till slut lägger sig ned (Horst et al., 1997; Sjaastad et al., 2003). Djuret förlamas då adekvata nivåer av kalcium är nödvändiga för nerv- och muskelfunktion i kroppen. Subklinisk hypokalcemi leder ofta till minskad mjölkproduktion, nedsatt allmäntillstånd, reducerat foderintag och nedsatt motilitet i rumen och tarmar vilket även predisponerar för andra sjukdomar (Goff, 2007).

Behovet av kalcium är i sen dräktighet cirka 30 gram per ko och dag (DeGaris & Lean, 2008) men ökar kraftigt vid laktationsstart, hos högproducerande kor till mer än 50 gram per dag under colostrumproduktionen (Sjaastad et al., 2003). För att upprätthålla blodnivåerna av kalcium postpartum sker en kraftig benresorption som sedan avtar under laktationens gång när kons mjölkproduktion minskar och foderintaget ökar (Holtenius & Ekelund, 2005).

## ***Profylax***

### ***Lågkalciumdiet under sinperioden***

En vanlig profylaxmetod är reduktion av kalcium i foderstaten under sinperioden. När kon utfodras med lägre mängder kalcium än hon behöver sjunker sakta koncentrationen av kalcium i blodet, vilket stimulerar sekretionen av PTH som i sin tur stimulerar osteoklaster till benresorption och ökar syntesen av calcitriol i njuren. Detta gör att kon vid laktationens början har en högre beredskap för att motverka hypokalcemi (Sjaastad et al 2003). PTH:s långsiktiga effekt på osteoklaster har en betydligt större effekt än den kortsiktiga kalciumfrisättningen vilket innebär att byte till lågkalciumdiet måste ske i god tid före

kalvning (Littledike et al., 1987). Studier har visat att reduktion av kalcium i prepartumdieten är ett effektivt sätt att förebygga kalvningsförlamning (Lean et al., 2006; Thilsing-Hansen et al., 2002). I motsats har andra studier indikerat att besättningar med höga halter av kalcium i fodret inte har en ökad incidens av kalvningsförlamning (Kronqvist et al., 2011) och att plasmakalciumnivåerna efter kalvning inte hade något starkt samband med kalciumhalten i fodret under de sista tre veckorna av dräktigheten (Kronqvist et al., 2012). Liknande resultat erhöles i en studie av Goff & Horst (1997). En reviewartikel anger att kalciumintaget för att minska incidensen av kalvningsförlamning måste reduceras till 20 gram per dag eller mindre (Thilsing-Hansen et al., 2002).

### *Kaliumintagets betydelse*

Kronqvist et al. (2012) indikerar att en reduktion av kalium i dieten under de tre sista dräktighetsveckorna kan skydda mot en hög incidens av kalvningsförlamning. Studier av Goff & Horst (1997) och Lean et al. (2006) har kommit till liknande slutsatser. Forskningen har på senare år fokuserats kring begreppet DCAD. Sinkor utfodras ofta med en grovfoderbaserad diet med en hög koncentration av katjoner, i synnerhet kalium. I en kaliumrik diet blir differensen mellan katjoner och anjoner tillgängliga för upptag hög – en hög DCAD föreligger. Djuret utvecklar till följd en mild metabolisk alkalos vilket minskar känsligheten för PTH hos dess målvävnader. Genom att tillsätta anjoniska salter kan DCAD-värdet i fodret reduceras, vilket medför en mild metabolisk acidosis där PTH har full effekt på njure och skelett (Goff et al., 2014). En studie av Goff et al. (1991) visade att djur som utfodrades med högre DCAD hade en mindre aktiv kalciummetabolism. Slutsatsen baserades på en reducerad aktivering av vitamin D i relation till stegring av PTH samt en minskad benresorption baserat på förekomst av en biomarkör. I en senare studie av Goff et al. (2014) injicerades PTH i djur på hög respektive låg DCAD-diet. Koncentrationerna av både kalcium och calcitriolhalterna i plasma steg avsevärt snabbare hos gruppen som utfodrades med låg DCAD-diet. Benresorptionen, uppmätt med hjälp av en biomarkör, var mer omfattande hos låg-DCAD-gruppen men resultatet var inte signifikant. Studiens slutsats var att kalciumomsättningen hos djur som utfodras med en låg-DCAD-diet är mer aktiv, vilket minskar risken att drabbas av kalvningsförlamning.

### *Risikfaktorer för klinisk hypokalcemi*

Äldre kor som kalvat upprepade gånger drabbas i högre utsträckning än förstakalvare (Svensk Mjolk, 2012). Detta beror på att yngre djurs ofärdiga skelett har en naturligt högre kalciumomsättning med mer lättillgängligt kalcium som kan utnyttjas för att kontra hypokalcemin (Ramberg et al., 1984). Enligt Lean et al (2006) ökar risken att drabbas av kalvningsförlamning uppskattningsvis med 9 % för varje kalvning. Enligt den svenska mjölknäringens statistik 2011-2012 är incidensen 0,2 %, 0,9 %, 3,9 %, 8,7 %, 12,9 % och 14,0 % fördelat på laktationsnummer 1-6 (Svensk Mjolk, 2012). Resultat baserade på hälsoundersökningar av 1335 mjölkkor i Nederländerna visar att kor i överhull också drabbas i större utsträckning (Heuer et al., 1999). En hög mjölkproduktion har också ansetts predisponerande för kalvningsförlamning då mer kalcium utsöndras till mjölken och den metaboliska påfrestningen ökar (Payne, 1977). Goff (2007) har sammanfattat flera yttre faktorer som kan ha betydelse för uppkomsten av kalvningsförlamning. En kaliumrik diet kan

leda till en metabolisk alkalos som reducerar känsligheten för PTH i benvävnad och njurar. En annan viktig faktor är hypomagnesemi. Magnesium är en nödvändig co-faktor för att PTH skall kunna stimulera receptorer i sina målvävnader, vilket innebär att hypomagnesemi ger en effekt liknande den som ses vid metabolisk alkalos.

## **Magnesium**

### ***Fysiologisk funktion***

Magnesium har en viktig roll i däggdjurets fysiologi som nödvändig co-faktor till samtliga ATP-utnyttjande enzymer i kroppen. Mineralen är tätt sammankopplad med kalciummetabolismen då dess förekomst i blodet liksom kalcium påverkar frisättningen av PTH (Rude, 1998). Om plasmakoncentrationen av magnesium hos kor vid kalvning understiger 0,8 mmol/l indikerar det ett otillräckligt upptag av magnesium som kan bidra till hypokalcemi. Subklinisk hypomagnesemi föreligger vid plasmakoncentrationer av magnesium mellan 0,5 och 0,8 mmol/l och orsakar nedsatt aptit och lägre mjölkproduktion. Klinisk hypomagnesemi uppträder vid plasmakoncentrationer lägre än 0,5 mmol/l och manifesterar sig genom att kon ligger, har kramper och nystagmus (Goff, 2007). Dräktiga sinkor i besättningar med hög incidens av kalvningsförflamning uppvisar ofta plasmamagnesiumkoncentrationer under normalvärdet enligt kliniska iakttagelser (Sansom et al., 1983).

### ***Mineralinnehåll i foder***

Magnesium, liksom andra mineraler, tas upp från jorden till växter under deras tillväxt. Halterna i växten beror på art, jordens mineralinnehåll och andra miljöfaktorer som påverkar växtens upptag och bindning av mineralen. Kaliumnivåerna, som har betydelse för magnesiumbalansen och är relativt höga i den traditionella svenska ensilageutfodringen, kan i viss mån reduceras genom att skörda gräset i en sen tillväxtfas. Den produktionsorienterade avel som skett på mjölkkor under 1900-talet har lett till att djuren kan ha svårt att tillgodose vissa naturliga mineralbehov utan komplettering. Mineraltillskott tillsätts ofta för att balansera foderstaten, bland annat med avseende på magnesium (Kronqvist, 2011). Hos djur på bete kan magnesium tillsättas i dricksvattnet i form av magnesiumacetat (Sansom et al., 1983).

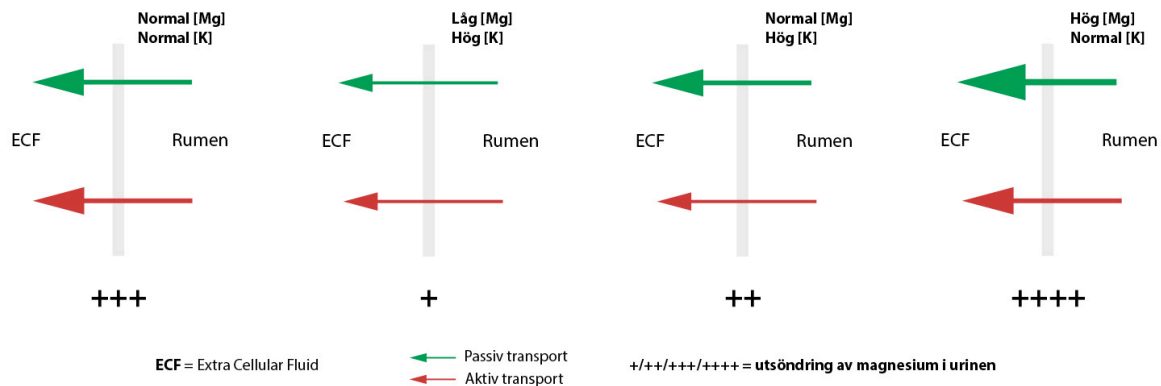
### ***Absorption och exkretion***

Unga kalvar kan absorbera magnesium effektivt från tunntarmen men hos vuxna djur sker absorptionen huvudsakligen i rumen och reticulum. Magnesiumbalansen regleras inte av ett eget hormonsystem likt kalciumbalansen utan beror huvudsakligen av absorptionen och kroppens nyttjande av mineralen (Martens & Schweigel, 2000). Överskott av mineralen utsöndras i urinen för att undvika hypermagnesemi (Ram et al., 1998) och en minskad utsöndring av magnesium med urinen sker under påverkan av PTH (MacManus et al., 1971). Magnesium utsöndras liksom kalcium i mjölk men kroppens depåer av magnesium är jämfört med depåer av kalcium relativt otillgängliga som buffert vid sjunkande plasmakoncentrationer. Därför är ett kontinuerligt intag av magnesium i fodret av största vikt (Littledike et al., 1987). Rekommendationen för minsta intag av magnesium är för lakterande djur (600 kg, 25 l mjölk/dag) 35 gram per dag (Volden, 2011). Detta är baserat på rekommendationer som utgår från en foderstat med magnesiumhalt på 0,18% i 20,3 kg foder



torrsubstans (ts) per dag (NRC, 2001). För sinkor (dräktighetsdag 240+) föreskrivs en foderstat med magnesiumhalt på 0,11% i 14,4 kg ts per dag (NRC, 2001). National Research Council (NRC, 2001) rekommenderar också en gradvis höjning av magnesiumhalten när kalvningen närmar sig. Kronqvist et al. (2012) beräknar utifrån Volden (2011) det rekommenderade minsta intaget för sinkor till 14 g/dag. Risken att förgiftas av foder med höga halter magnesium är liten, dock kan osmotisk diarré tillståta (NRC, 2001; Holtenius 2008).

Enligt en reviewartikel är upptaget av magnesium från rumen beroende av magnesiumkoncentrationen i rumeninnehållet samt funktionen av magnesiums transportproteiner i slemhinnan (Martens & Schweigel, 2000). Magnesiumupptaget sker genom både aktiv och passiv transport. Den aktiva transporten av magnesium över rumenslemhinnan har större betydelse ju lägre magnesiumhalt fodret innehåller. Stora mängder kalium i rumeninnehållet minskar den elektriska gradient som transporterar magnesium över rumenslemhinnan. Därför kan en foderstat med hög kaliumhalt leda till hypomagnesemi trots att den innehåller tillräckliga mängder magnesium (Figur 2). Passiv transport av magnesium påverkas inte av kalium utan fungerar effektivt enbart då magnesiumhalten i rumeninnehållet är tillräckligt hög vilket möjliggör transport med hjälp av koncentrationsgradienten. Goff (2007) drar utifrån en studie av Ram et al. (1998) slutsatsen att den passiva transporten i sig är tillräcklig för att undvika hypomagnesemi om fodret innehåller 3,5 gram magnesium per kg.



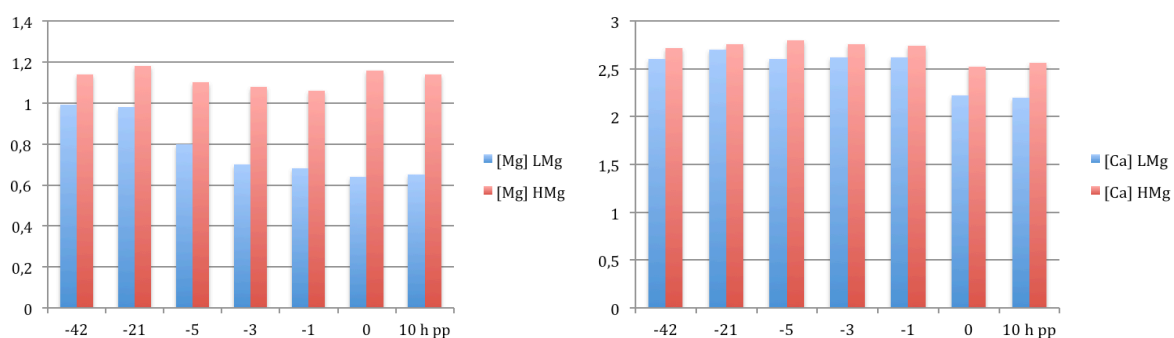
Figur 2. Upptag av magnesium i rumen. Bearbetad information från Martens & Schweigel, 2000.

Flera studier har visat att en hög kaliumhalt i foder har en negativ effekt på magnesiumupptag (Weiss, 2004; Ram et al., 1998) och i synnerhet vid låga magnesiumkoncentrationer (Weiss, 2004). Enligt Weiss (2004) reduceras upptaget av magnesium för varje % av kalium i fodret som överstiger 1 %. Resultaten motsägs av en svensk studie (Holtenius et al., 2008) som studerade upptaget vid liknande kaliumkoncentrationer i foderstaten men inte påvisade minskad absorption av magnesium till följd av höga kaliumkoncentrationer. Holtenius et al. (2008) studie inkluderade sex kor av rasen SRB och Weiss (2004) studie 162 holsteinkor. Högt intag av kalcium kan också reducera upptaget av magnesium enligt en studie (Kronqvist et al., 2011).

## Magnesiums skyddande effekt mot kalvningsförlamning

Många studier har pekat på magnesiums skyddande effekt mot kalvningsförlamning. En metaanalys som inkluderade 2545 kalvningar visade ett tydligt samband mellan ökande magnesiumhalter i fodret och minskad incidens av sjukdomen (Lean et al., 2006). Detta trots det faktum att magnesium i sin egenskap av katjon bidrar till en ökad DCAD. Sansom et al. (1983) drog slutsatsen att när plasmakoncentrationen av magnesium faller nedanför den lägre tröskeln för normalvariation (0,85 mmol/l) ökar risken att drabbas av kalvningsförlamning. Goff (2007) anger den nedre gränsen till 0,8 mmol/l.

Enligt van de Braak et al. (1987) ökar risken för hypokalcemi och kalvningsförlamning avsevärt hos hypomagnesemiska kor jämfört med normomagnesemiska. Två grupper av dräktiga kor fick under sinperioden (8 veckor) kaliumrikt foder med olika halter av magnesium. En grupp fick lågmagnesiumutfodring (LMg) 0,22 % magnesium (ts) och den andra högmagnesiumutfodring (HMg) 0,85 % magnesium (ts). LMg-gruppen hade under hela försöket lägre magnesiumhalter i blodet och två kor drabbades av klinisk hypokalcemi vilket inte uppträdde i HMg-gruppen. Under den sista veckan innan kalvning sjönk magnesiumplasmanivåerna hos LMg-gruppen markant (medelvärde = 0,65 mmol/l vid kalvning) medan HMg-gruppens nivåer var stabila (medelvärde = 1,16 mmol/l vid kalvning) (Figur 3). Efter kalvning inducerades hypokalcemi avsiktligt genom infusion med EDTA i de djur som inte redan insjuknat. Djuren fick sedan sju timmar på sig att på egen hand återställa sina kalciumnivåer innan de behandlades med kalciumpreparat intravenöst. I HMg-gruppen klarade sex av åtta kor att återställa balansen naturligt medan enbart en av sju i LMg-gruppen tillfrisknade utan behandling vilket indikerar att HMg-gruppen hade en avsevärt större förmåga att mobilisera kalcium.



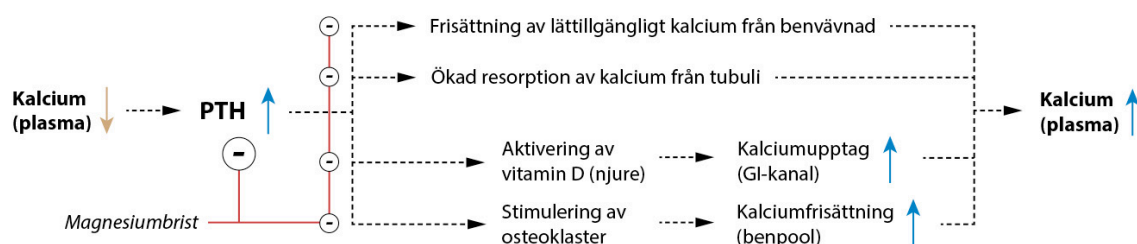
Figur 3. Magnesium- och kalciumkoncentrationer i plasma hos dräktiga djur på lågmagnesium- (LMg) respektive högmagnesiumdiet (HMg) under sinperioden. X-axeln visar den genomsnittliga tiden för blodprovet angivet som antalet dagar innan kalvning samt 10 timmar postpartum (van de Braak, 1987)

I en fall-kontrollstudie jämfördes svenska mjölkgårdar med hög incidens av kalvningsförlamning med en kontrollgrupp med låg incidens (Kronqvist et al., 2012). Studien avsåg främst att undersöka djurens intag av kalcium, fosfor, magnesium och kalium tre veckor innan kalvning och vid kalvning. Resultatet visade att magnesiumintaget har en kritisk betydelse för risken att utveckla kalvningsförlamning. Med avseende på magnesiumintaget delades besättningarna in i tre grupper baserat på djurens dagliga intag; 12-25 gram (1), 26-33 gram (2) och 34-52 gram (3). Incidensen var lägst i grupp 3 som hade det högsta intaget. I

jämförelse var oddsratio (OR) att ha en hög besättningsincidens 3,8 för grupp 2 och 16,6 för grupp 1. Med ett 95 % konfidensintervall hade gårdar i grupp 1 OR 1,5-180,2 att vara en besättning med hög incidens av kalvningsförflamning. En slutsats från studien var att rekommendationerna för magnesiumintag hos sinkor eventuellt bör höjas.

### **Magnesiums betydelse för kalciummetabolismen**

Magnesium är involverad i kalciummetabolismen på flera olika sätt. Dess närvaro påverkar frisättningen av PTH och syntesen av calcitriol. Vid hypomagnesemi svarar receptorer i benvävnad och njure dessutom sämre på PTH:s signaler (Figur 4).



Figur 4. Effekten av hypomagnesemi på kalciumreglerande mekanismer. Bearbetad information från Sjaastad et al. (2003), Rude et al. (1976), Fatemi et al. (1991) och Rayssiguier et al. (1977).

### **Hämmad utsöndring av PTH**

Magnesiumfattig kost hos människor leder till hypomagnesemi och sänkta koncentrationer av kalcium och calcitriol i plasma. Hypomagnesemi hämmar frisättningen av PTH, visat genom att PTH-halten i 20 av 26 patienter sjönk eller var oförändrade trots att sjunkande halter av magnesium och kalcium borde stimulera frisättningen (Fatemi et al., 1991). Vid lindrig initial hypomagnesemi stimuleras frisättningen av PTH i ett tidigt skede. Sjunkande magnesiumnivåer leder i denna fas till en ökad frisättning av PTH för att återställa plasmakoncentrationen av magnesium. Efter en längre tids hypomagnesemi reduceras de intracellulära nivåerna av magnesium vilket leder till att förmågan till frisättning av PTH progressivt blir sämre. En studie på människor med långvarig hypomagnesemi och hypokalcemi behandlades patienterna parenteralt med  $MgSO_4$ . Plasmakoncentrationen av PTH liksom kalciumnivåerna återgick mot normalvärden (Rude et al., 1976; Fatemi et al., 1991). En fallstudie på människa visar också att hypomagnesemi kan vara den bakomliggande orsaken till bristande utsöndring av PTH (Suh et al 1973). Samma studie visar också att bristande frisättning av PTH har en mycket större betydelse än reduktionen av receptorernas sensitivitet då injektion av PTE (bovint PTH-extrakt) ger samma respons hos patienten i såväl normomagnesemiskt som hypomagnesemiskt tillstånd.

I en studie av Rayssiguier et al. (1977) utfodrades tre kalvar med magnesiumreducerad mjölk och jämfördes med en kontrollgrupp. Inga signifikanta skillnader i PTH-nivåer i plasma kunde påvisas mellan grupperna. Däremot uppstod hypomagnesemi och hypokalcemi hos kalvarna som konsumerade magnesiumfattig mjölk. Dessa två faktorer, i synnerhet hypokalcemin, borde ha stimulerat till en ökad frisättning av PTH vilket inte sågs i försöket. Littledike et al. (1987) presenterar data från en studie där en ko som drabbats av beteskramp

uppvisar hypomagnesemi och hypokalcemi jämfört med opåverkade kor. Trots de låga kalciumnivåerna sker inte en adekvat höjning av PTH-nivåerna hos kon.

#### *Minskad vävnadskänslighet för PTH*

I en studie av MacManus et al. (1971) utfördes försök *in vitro* och *in vivo* på råttor för att undersöka hypomagnesemis påverkan på effekten av PTH. Resultaten indikerade i båda fallen att effekten av PTH på njure och skelett var reducerad vid hypomagnesemi. Benvävnad frisatte mindre kalcium under påverkan av PTH *in vitro* när benet kom från hypomagnesemiska djur jämfört med benvävnad från friska kontrolldjur. Injektion av PTH i hypomagnesemiska råttor *in vivo* gav lägre plasmahöjning av kalcium- och magnesiumnivåerna än injektion i normomagnesemiska råttor.

När PTH binder till sina receptorer i benvävnad och njure aktiveras adenylatcyklas och fosfolipas C vilket leder till produktion av second messengers som utövar sin verkan på cellerna. Dessa enzymatiska reaktioner katalyseras av  $Mg^{2+}$  vars närvaro är nödvändig för att reaktionen skall ske i fysiologiskt önskvärd hastighet. När hypomagnesemi föreligger är vävnadskänsligheten för PTH reducerad och kalciummetabolismen rubbad då PTH inte frisätter kalcium från benvävnad eller stimulerar njurarna till aktivering av vitamin D (Rude, 1998). Behandling med magnesium återställer effektivt kalciumbalansen hos hypokalcemiska och hypomagnesemiska människor men direkt behandling med kalcium eller calcitriol har sämre effekt (Rude, 1998; Rude, 1976). Humanpatienter med inducerad hypomagnesemi drabbas av sjunkande plasmakoncentrationer av calcitriol. Detta kan vara en konsekvens av reducerad PTH-sekretion eller att syntesen av calcitriol hämmas av bristen på magnesium (PTH-resistens) (Fatemi et al., 1981).

I en studie av Contreras et al. (1982) injicerades EDTA i nötkreatur för att inducera hypokalcemi. Detta skedde vid två tillfällen med samma individer, dels vid normal magnesiumbalans och vid det andra tillfället hypomagnesemiska efter en tids lågmagnesumutfodring. Fyra av sex djur visade kliniska tecken på hypokalcemi i hypomagnesemiskt tillstånd innan försökets brytpunkt. I normomagnesemiskt stadium sågs inga tecken på hypokalcemi. Kalciummobilisering för att motverka hypomagnesemin uppmättes i båda stadierna. Resultatet visar att förmågan till mobilisering av kalcium är kraftigt reducerad vid hypomagnesemi.

## DISKUSSION

Att magnesiumnivåerna har stor betydelse för risken att drabbas av kalvningsförflamning är något som utifrån granskning av tillgängliga studier är tydligt. I ett flertal studier av större populationer återfinns ett klart samband mellan lågt intag av magnesium och ökad risk att drabbas. Intag av kalium har i flera undersökningar visat ett linjärt samband med incidensen av kalvningsförflamning. Detta kan relateras till DCAD-teorin men även till det faktum att höga kaliumhalter i gastrointestinalkanalen i flera studier visat sig reducera upptaget av magnesium.

### Magnesiumbalansens effekt på kalciummetabolismen

Tillräckliga magnesiumnivåer har enligt flera källor betydelse för frisättning av PTH och även för dess effekt på sina receptorer. När en kalciumfattig prepartumdiet används profylaktiskt är det av yttersta vikt att också tillgodose djurets magnesiumbehov då ett underskott hindrar frisättningen av PTH samt reducerar dess förmåga att stimulera sina receptorer. Källorna till att magnesium stimulerar frisättning av PTH är inte så solida som man skulle kunna önska. Suh et al. (1973) drog sina slutsatser om magnesiumbristens reducerande effekt på PTH-frisättning från en fallstudie på en enda hypomagnesemisk humanpatient. Många av de andra studierna på området har större underlag men är också utförda på människor eller andra däggdjur. Även om extrapolering är rimlig i situationen kan man givetvis inte utgå från att resultaten är representativa för nötkreatur. För att med säkerhet kunna fastställa att samma relation föreligger hos nötkreatur behövs ytterligare studier.

Kor har efter kalvning förhöjda plasmahalter av PTH och enligt en studie även förhöjda halter av calcitriol vilket är i enlighet med modellen för den normala fysiologiska responsen. Horsts (1978) slutsats att kliniskt hypokalcemiska djur generellt har ytterligare förhöjda nivåer av PTH i plasma jämfört med friska kor är inte väl underbyggd då den baseras på fyra kor i en besättning. Hos en hypomagnesemisk ko som drabbas av klinisk hypokalcemi borde plasmanivåerna av PTH vara signifikant mindre förhöjda än hos en normomagnesemisk ko vid kalvning, i enlighet med den forskning som gjorts inom humanmedicinen. Studier där hypomagnesemiska kor följs innan och efter kalvning med kontinuerliga mätningar av magnesium, PTH och calcitriol i plasma skulle behöva utföras för att klarställa hur hypomagnesemi påverkar plasmahalterna av de två hormonerna. Om otillräckligt förhöjda halter påvisas skulle detta stärka teorin om hypomagnesemis hämmande effekt på PTH-frisättning medan frånvaron av detta skulle indikera en större betydelse av PTH-resistens i målorganen.

I en studie påvisades tydliga effekter av hypomagnesemi på plasmakoncentrationen av kalcium runt kalvning (van de Braak, 1987) (Figur 4). Den genomsnittliga kalciumkoncentrationen hos LMg-gruppen låg inom normalvärden (2,0-2,5 mmol/l) men var avsevärt lägre än i HMg-gruppen. De två djur i LMg-gruppen som naturligt drabbades av klinisk hypokalcemi låg avsevärt under medelvärdet 2,16 mmol/l (1,48 respektive 1,35 mmol/l) tio timmar efter kalvning med magnesiumvärden på 0,65 respektive 0,47 mmol/l. Att dessa djur och inte de andra i LMg-gruppen utvecklade en klinisk hypokalcemi har säkerligen en koppling till andra predisponerande faktorer. Om dessa två djur istället ingått i HMg-

gruppen indikerar studiens resultat att deras kalciumplasmakoncentration teoretiskt kunde ha varit 0,3 enheter högre (1,78 respektive 1,65 mmol/l) vilket vanligen inte ger upphov till klinisk hypokalcemi.

### **Relativ betydelse av hypomagnesemi**

Magnesiumbalansens betydelse för kalvningsförlamning jämfört med andra riskfaktorer är svår att skatta. Klart är dock att ju fler övriga riskfaktorer (foder, laktationsnummer, mjölkproduktion, ras) mjölkkon är exponerad för desto viktigare är ett tillräckligt intag av magnesium. I en studie gjordes försök med variation av DCAD i fodret hos mjölkkor. Skillnaden mellan de två grupperna var 36,9 mEq/100 g ts (Goff et al., 2014). Enligt modell 1 av regressionsanalysen utförd av Lean et al. (2006) ger en reduktion på -36,9 mEq/100 g en koefficient på -0,738 på risken för kalvningsförlamning (koefficient 0,02 per mEq/100 g ts). Magnesium har i systemet en koefficient -5,05 per % Mg i fodret (ts). En ökning från 0,11% till 0,4% Mg medför en koefficient på -1,4645. Oddsratio blir 0,48 respektive 0,23 där DCAD-reduktion halverar risken medan ökning av magnesium minskar risken till mindre än en fjärdedel. Enligt den föreslagna ekvationen (Lean et al., 2006) ger den reduktion av DCAD som undersökts av Goff et al. (2014) en avsevärt lägre skyddande effekt än den effekt som uppstår när magnesiumkoncentrationen i fodret ökas från 0,11% (NRC, 2001) till 0,4%. En höjning av rekommendationerna för magnesiumintag har föreslagits i flera studier (Kronqvist et al., 2012; Goff, 2007) Jämförelsen ovan kan ses som en indikation på att en höjning av magnesiumintaget hos sinkor, sett till en större populations medelvärden, är av större vikt än att minska fodrets DCAD-värde, åtminstone i den utsträckning detta gjordes i exempelstudien. Tilläggas bör att DCAD-studiens experimentdesign hade som avsikt att inducera en metabolisk alkalos hos djuren med det positiva DCAD-värdet. En reduktion av DCAD kan i praktiken kanske inte göras i den utsträckning som gjordes i studien. Dessutom är det en betydligt enklare justering att tillsätta magnesium till foder än att balansera DCAD på ett lämpligt sätt. En förutsättning för att höjning av magnesiumhalt i sinkofodret skall ha denna goda effekt är givetvis att startvärdet är 0,11 % vilket i praktiken redan överskrids i många besättningar.

### **Magnesiumupptag**

Eftersom magnesiumbalansen huvudsakligen regleras av upptaget bör hypomagnesemi kunna undvikas genom att utfodra ett överskott av magnesium under sinperioden och efter kalvning. En god marginal under sinperioden säkerställer att djuret är vid god magnesiumbalans när kalvning närmar sig. Vid laktationens början kan kon kompensera sina ökade magnesiumförluster i mjölken genom att minska utsöndringen av magnesium i urin.

Studier av kaliumrika foderstaters effekt på upptaget av magnesium har gett varierande resultat. Olika raser och antal djur i de granskade studierna kan ha betydelse för de skiftande resultaten. Skattningen av hur stort upptaget av magnesium var skiljde sig också mellan studierna. Weiss (2004) uppmätte absorptionen genom att studera hur stor del av det konsumerade magnesiumet som passerade gastrointestinalkanalen, Holtenius (2008) baserade sin indirekta absorptionsskattning på magnesiumhalterna i urin och mjölk. I Weiss studie anges att den genomsnittliga halten av kalcium i fodret var 0,88 % (ts) medan Holtenius inte

har publicerat data om kalciuminnehåll. Detta går att relatera till resultat från en annan studie (Kronqvist et al., 2011) som visade att kalcium kan hämma upptaget av magnesium, i synnerhet vid höga koncentrationer av kalcium i fodret. Resultatet är intressant ur perspektivet att ett kraftigt reducerat kalciumintag (<20 g/dag) som anses reducera risken för kalvningsförlamning till viss del skulle kunna ha sin grund i det faktum att kalciumintaget inte är tillräckligt högt för att reducera intaget av magnesium. I studier på svenska mjölkkor sågs inget samband mellan kalciumintag under sinperiod och incidens av kalvningsförlamning. Intaget av kalcium var dock i dessa studier betydligt högre än de nivåer som föreslagits som effektiva för att minska incidensen.

Sammanfattningsvis kan konstateras att stigande magnesiumhalt i foder är relaterat till minskad risk att drabbas av kalvningsförlamning men att stigande kaliumhalt är relaterat till ökad risk. Huruvida höga magnesiumhalter minskar incidensen av kalvningsförlamning beroende på att suboptimalt upptag till följd av höga kaliumnivåer i sinkofodret undviks eller om en undervärdering av magnesiumbehovet hos högdräktiga kor föreligger är inte säkerställt. Rekommendationerna för magnesiumintag hos sinkor kan vara för låga för att effektivt motverka hypomagnesemi vid kalvning. Genom att höja foderstatens innehåll av magnesium skulle man kunna förebygga denna utveckling. Högutfodring av magnesium innan kalvning bör inte vara ett problem avseende magnesiummängder i mjölk till konsumtion. Magnesiumkoncentrationen i mjölk har visat sig vara oberoende av magnesiuminnehållet i fodret (Holtenius et al., 2008). Osmotisk diarré kan uppstå vid höga halter magnesium i fodret vilken kan ha en negativ effekt på djurets allmäntillstånd och mjölkproduktion.

## **Slutsatser**

Magnesiumbalansen har en kritisk betydelse för risken att drabbas av kalvningsförlamning. Flera studier indikerar att ett större magnesiumintag under sinperioden har en tydlig skyddande effekt som är minst lika viktig som andra profylaktiska metoder. Magnesiumbrist reducerar enligt flera studier förmågan att mobilisera kalcium från skelettet och ta upp kalcium från tarmen genom hämmad frisättning av PTH och minskad känslighet för PTH i målorganen. Resultat från flera studier visar att rekommendationerna för magnesiumintag bör höjas för att minska incidensen av kalvningsförlamning. De biverkningar som kan uppstå vid alltför högt magnesiumintag är lindriga, i huvudsak osmotisk diarré som lätt kan åtgärdas genom justeringar i magnesiumgivan.

## REFERENSER

- CONTRERAS, P. A., MANSTON, R. & SANSOM, B. F. 1982. Calcium mobilisation in hypomagnesaemic cattle. *Research in Veterinary Science*, 33, 10-6.
- DEGARIS, P. J. & LEAN, I. J. 2008. Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal*, 176, 58-69.
- FATEMI, S., RYZEN, E., FLORES, J., ENDRES, D. B. & RUDE, R. K. 1991. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 1067-72.
- GOFF, J. 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176, 50-57.
- GOFF, J. P. & HORST, R. L. 1997. Effects of the addition of potassium or sodium, but not calcium, to prepartum ratios on milk fever in dairy cows. *The Journal of Dairy Science*, 80, 176-86.
- GOFF, J. P., HORST, R. L., MUELLER, F. J., MILLER, J. K., KIESS, G. A. & DOWLEN, H. H. 1991. Addition of chloride to a prepartal diet high in cations increases 1,25-dihydroxyvitamin D response to hypocalcemia preventing milk fever. *The Journal of Dairy Science*, 74, 3863-71.
- GOFF, J. P., LIESEGANG, A. & HORST, R. L. 2014. Diet-induced pseudohypoparathyroidism: A hypocalcemia and milk fever risk factor. *The Journal of Dairy Science*.
- HEUER, C., SCHUKKEN, Y. H. & DOBBELAAR, P. 1999. Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *The Journal of Dairy Science*, 82, 295-304.
- HOLTENIUS, K. & EKELUND, A. 2005. Biochemical markers of bone turnover in the dairy cow during lactation and the dry period. *Research in Veterinary Science*, 78, 17-9.
- HOLTENIUS, K., KRONQVIST, C., BRILAND, E. & SPÖRNDLY, R. 2008. Magnesium absorption by lactating dairy cows on a grass silage-based diet supplied with different potassium and magnesium levels. *The Journal of Dairy Science*, 91, 743-8.
- HORST, R. L., GOFF, J. P., REINHARDT, T. A. & BUXTON, D. R. 1997. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *The Journal of Dairy Science*, 80, 1269-80.
- HORST, R. L., JORGENSEN, N. A. & DELUCA, H. F. 1978. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in paretic dairy cows. *American Journal of Physiology*, 235, E634-7.
- KRONQVIST, C., EMANUELSON, U., SPÖRNDLY, R. & HOLTENIUS, K. 2011. Effects of prepartum dietary calcium level on calcium and magnesium metabolism in periparturient dairy cows. *The Journal of Dairy Science*, 94, 1365-73.
- KRONQVIST, C., EMANUELSON, U., TRAVEN, M., SPÖRNDLY, R. & HOLTENIUS, K. 2012. Relationship between incidence of milk fever and feeding of minerals during the last 3 weeks of gestation. *Animal*, 6, 1316-1321.
- KRONQVIST, C. & SVERIGES LANTBRUKSUNIVERSITET. INSTITUTIONEN FÖR HUSDJURENS UTFODRING OCH VÅRD 2011. Minerals to dairy cows with focus on calcium and magnesium balance. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae*. Uppsala: Department of Animal nutrition and management, Swedish University of Agricultural Sciences,.
- LEAN, I. J., DEGARIS, P. J., MCNEIL, D. M. & BLOCK, E. 2006. Hypocalcemia in dairy cows: meta-analysis and dietary cation anion difference theory revisited. *The Journal of Dairy Science*, 89, 669-84.
- LITTLEDIKE, E. & GOFF, J. 1987. INTERACTIONS OF CALCIUM, PHOSPHORUS, MAGNESIUM AND VITAMIN-D THAT INFLUENCE THEIR STATUS IN DOMESTIC MEAT ANIMALS. *Journal of Animal Science*, 65, 1727-1743.
- MACMANUS, J., HEATON, F. W. & LUCAS, P. W. 1971. A decreased response to parathyroid hormone in magnesium deficiency. *Journal of Endocrinology*, 49, 253-8.
- MARTENS, H. & SCHWEIGEL, M. 2000. Pathophysiology of grass tetany and other hypomagnesemias. Implications for clinical management. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16, 339-68.
- NRC, NUTRIENT REQUIREMENTS OF DAIRY CATTLE / SUBCOMMITTEE ON DAIRY CATTLE NUTRITION, C. O. A. N., BOARD ON AGRICULTURE, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 2001. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. Washington, D.C.: NATIONAL ACADEMY PRESS.
- PAYNE, J. M. 1977. Metabolic Diseases in Farm Animals. William Heinemann Medical Books.



- PETERSON, A. B., ORTH, M. W., GOFF, J. P. & BEEDE, D. K. 2005. Periparturient responses of multiparous Holstein cows fed different dietary phosphorus concentrations prepartum. *The Journal of Dairy Science*, 88, 3582-94.
- RAM, L., SCHONEWILLE, J. T., MARTENS, H., VAN'T KLOOSTER, A. T. & BEYNEN, A. C. 1998. Magnesium absorption by wethers fed potassium bicarbonate in combination with different dietary magnesium concentrations. *The Journal of Dairy Science*, 81, 2485-92.
- RAMBERG, C. F., JOHNSON, E. K., FARGO, R. D. & KRONFELD, D. S. 1984. Calcium homeostasis in cows, with special reference to parturient hypocalcemia. *American Journal of Physiology*, 246, R698-704.
- RAYSSIGUIER, Y., GAREL, J. M., DAVICCO, M. J. & BARLET, J. P. 1977. Plasma parathyroid hormone and calcitonin levels in hypocalcaemic magnesium-deficient calves. *Ann Rech Vet*, 8, 267-73.
- RUDE, R. 1998. Magnesium deficiency: A cause of heterogenous disease in humans. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13, 749-758.
- RUDE, R. K., OLDHAM, S. B. & SINGER, F. R. 1976. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 5, 209-24.
- SANSOM, B. F., MANSTON, R. & VAGG, M. J. 1983. Magnesium and milk fever. *Veterinary Record*, 112, 447-9.
- SJAASTAD, O. V., HOVE, K. & SAND, O. 2003. *Physiology of Domestic Animals*, Oslo, Scandinavian Veterinary Press.
- SUH, S. M., TASHJIAN, A. H., MATSUO, N., PARKINSON, D. K. & FRASER, D. 1973. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *Journal of Clinical Investigation*, 52, 153-60.
- SVENSK MJÖLK. 2012. Redogörelse för husdjursorganisationens djurhälsovård 2011/2012.
- THILSING-HANSEN, T., JØRGENSEN, R. J. & ØSTERGAARD, S. 2002. Milk fever control principles: a review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 43, 1-19.
- VAN DE BRAAK, A. E., VAN'T KLOOSTER, A. T. & MALESTEIN, A. 1987. Influence of a deficient supply of magnesium during the dry period on the rate of calcium mobilisation by dairy cows at parturition. *Research in Veterinary Science*, 42, 101-8.
- VOLDEN, H. 2011. *NorFor - The Nordic feed evaluation system*, The Netherlands, 2011, Wageningen Academic Publishers.
- WEISS, W. P. 2004. Macromineral digestion by lactating dairy cows: factors affecting digestibility of magnesium. *The Journal of Dairy Science*, 87, 2167-71.